

Relatório Final de Estágio
Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

IRAP NO TRATAMENTO DA OSTEOARTRITE EQUINA

Ana Raquel Pinto Salazar de Oliveira

Orientador: **Dr. Tiago de Melo Silva Pereira**

Co-Orientador: **Dr. Alastair Kay**
Dra. Karen Jackman

Porto 2015

Resumo

O estágio curricular realizado em Medicina e Cirurgia de Equinos permitiu-me o contacto com uma realidade clínica muito diferente da que conhecia até então. Para além da clínica, a actividade profissional, social e económica eram distintas, tendo sido uma experiência única a nível pessoal e profissional, que espero aproveitar na minha actividade de futura Médica Veterinária.

O primeiro mês de estágio (Outubro) foi passado no Valley Equine Hospital no Reino Unido. Durante este período tive a oportunidade de ver como funciona um hospital de equinos, acompanhar casos clínicos, consultas, exames de claudicação, cirurgias e de auxiliar no tratamento dos animais internados. Acompanhei e assisti os veterinários em eventos desportivos como corridas de galope, tendo sido apresentada a uma realidade bastante diferente da que se vive em Portugal.

O restante estágio foi realizado no Pioneer Equine Hospital nos Estados Unidos da América. Deparei-me com um hospital enorme, com avançados meios de diagnóstico e com especialistas em várias áreas da medicina o que me permitiu aprender muito. Tive a oportunidade de fazer parte de uma excelente equipa de profissionais que sempre me ajudaram e guiaram para que conseguisse aprender o máximo. Acompanhei casos clínicos, exames de claudicação, auxiliei na preparação dos animais para cirurgia, realização e interpretação de exames complementares de diagnóstico e assistência em consultas tanto no hospital como em ambulatório. Foi-me atribuída a responsabilidade do tratamento dos animais internados durante a noite e fins de semana.

No período que passei no Pioneer Equine Hospital comecei a desenvolver um especial interesse nos equinos com patologia articular e que eram tratados com a proteína antagonista do receptor da interleucina 1 - IRAP, pois trata-se de uma patologia que acomete a maioria dos equinos atletas e é de grande importância desportiva e económica. É um tratamento relativamente recente e ainda não muito explorado na nossa realidade clínica.

Casuística

	Valley Equine Hospital	Pioneer Equine Hospital
Músculo-esquelético		
- abcesso do casco	-	10
- artrite séptica	2	4
- celulite membros	2	1
- constrição do ligamento anular	1	-
- lacerações cutâneas/musculares	8	19
- fixação da patela	1	3
- fraturas	1	3
- “kissing spines”	1	-
- laminite	-	2
- linfangite	1	-
- osteíte podal	-	1
- osteoartrite /OCD	5	20
- ruptura de tendões (TFDS/TFDP)	5	-
- sequestro ósseo	-	1
- tendinites	10	25
Digestivo		
- cólica médica*	7	63
- cólica cirúrgica*	2	8
- diarreia/colite	-	7
- obstrução esofágica	2	8
- úlceras gástricas	-	12
Respiratório		
- encarceramento da epiglote	-	1
- pneumonia	-	1
- sinusite	-	2
- gurma	2	5
Oftalmológico		
- úlceras da córnea	2	10

(*) A diferença entre cólica médica e cirúrgica não é uma diferenciação clínica, reflete a opção terapêutica do Médico Veterinário em cada caso específico, tendo em consideração as circunstâncias e a vontade do proprietário.

	Valley Equine Hospital	Pioneer Equine Hospital
Outros		
- habronemose	-	4
- infecções fúngicas	15	-
- “Pigeon Fever” (<i>Corynebacterium pseudotuberculosis</i>)	-	5

Tabela de Procedimentos

	Valley Equine Hospital	Pioneer Equine Hospital
Procedimentos		
- administração de células estaminais tendões	-	2
- administração IA córticos	7	50
- administração IA IRAP®	-	30
- artroscopia	4	11
- neurectomia	-	5
- pontas de fogo	4	-
- terapia de ondas de choque (tendões)	2	4
- tenoscopias	2	2
- cauterização do palato mole	5	-
- laringoplastia protética	-	1
- castração com AG	4	15
- castração em estação	10	-
- exame aparelho reprodutor	15	-
- cirurgia “Kissing spines”	1	-
- dentística	5	40
- eutanásia	5	22
- exame compra/venda	10	25

Valley Equine Hospital

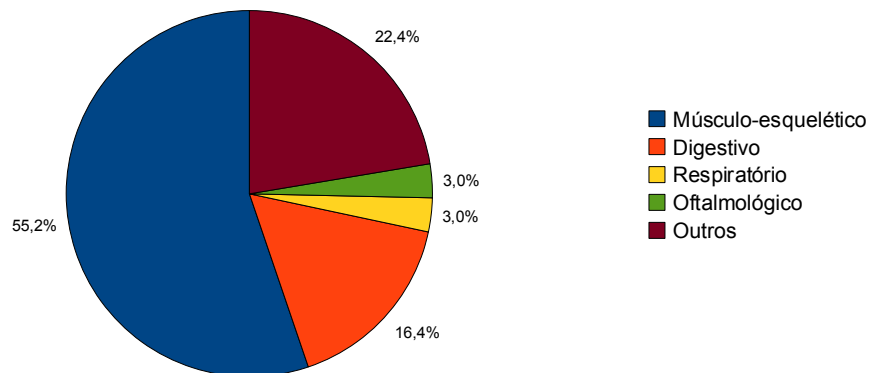


Gráfico 1 – Casuística do Valley Equine Hospital agrupada por sistemas.

Pioneer Equine Hospital

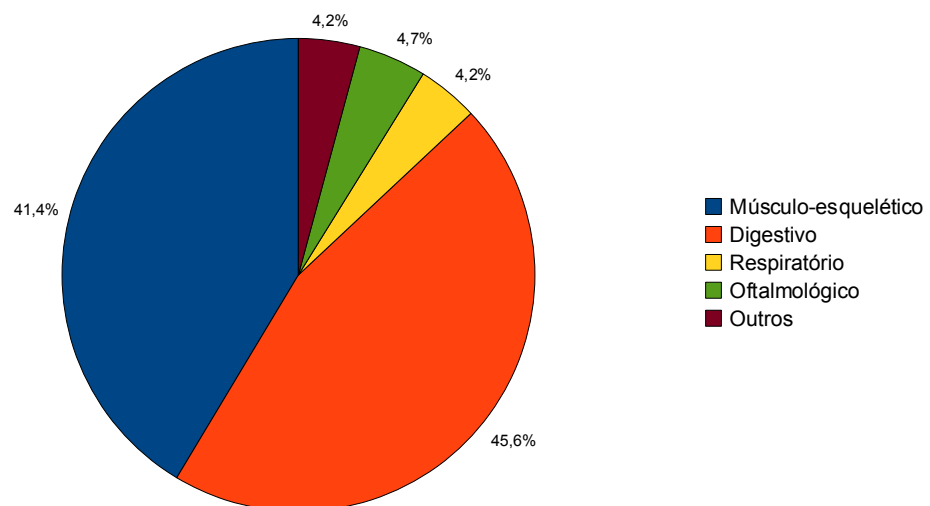


Gráfico 2 – Casuística do Pioneer Equine Hospital agrupada por sistemas.

Agradecimentos

A realização deste estágio curricular e de todo o meu percurso académico só foram possíveis devido ao apoio de muitas pessoas importantes para mim, entre as quais quero destacar:

O meu orientador, Dr. Tiago Pereira por toda a disponibilidade, ajuda e apoio durante o estágio e todo o meu percurso académico.

Ao meus co-orientadores, Dr. Alastair Kay por toda a partilha de conhecimentos e por me ter incentivado a querer saber sempre mais. A toda a equipa do Valley Equine Hospital em especial ao Dr. Bobby McEwen por me ter dado a oportunidade de o acompanhar a Ascot e me ter tratado com enorme simpatia.

À minha co-orientadora Dra. Karen Jackman, por toda a hospitalidade, amizade e por me ter feito sentir em casa mesmo estando tão longe. Ao Dr. Dave e Dr. Brad por todos os conhecimentos que passaram e por me terem ajudado e respondido às minhas imensas perguntas. À Sara, Kelly e Kami que sempre me trataram como colega e amiga e se preocuparam em me ensinar.

A toda a restante equipa do Pioneer Equine Hospital, enfermeiras, secretárias, ferradores, ajudantes e clientes que desde o primeiro dia se preocuparam em me fazer sentir bem vinda, e que sempre me encararam como parte da equipa. Sentirei a vossa falta!

À Ana, Joana, Lara e Tiago por todos os bons momentos, longas noites de estudo e verdadeira amizade ao longo destes anos.

Ao Ismael por me ter introduzido o gosto pelos cavalos e corridas de galope e por me ter sempre ajudado nas minhas aventuras como cavaleira e estudante de veterinária.

Aos meus avôs, tios e primos que sempre me incentivaram a ir mais longe e a não ter medo de arriscar.

Aos meus irmãos, de quem gosto muito por sempre me aturarem.

Por último e mais importante, aos meus Pais porque sem eles nada era possível! Por todo o apoio incondicional, amor, carinho e muita paciência que sempre tiveram comigo. Por me terem dado a oportunidade de sempre fazer o que achava melhor e me terem permitido ir nesta aventura que foi o estágio. A vocês dedico este trabalho. Muito Obrigada!

Lista de Abreviaturas

AH – ácido hialurónico
AG – anestesia geral
AINEs – anti-inflamatórios não esteróides
COMP – proteína da matriz cartilaginosa oligonômica
EV – endovenoso
IA – intra-articular
IGF – fator de crescimento insulínico
IL-1 – interleucina 1
IL-4 – interleucina 4
IL-10 – interleucina 10
IL-13 – interleucina 13
IL-1Ra – receptor antagonista da IL-1
IM – intra-muscular
IRAP – proteína antagonista do receptor da interleucina 1
GAG – glicosaminoglicanos
MAD – membro anterior direito
MAE – membro anterior esquerdo
MPE – membro posterior esquerdo
MPD – membro posterior direito
MMP – metaloproteinase da matriz
OA – osteoartrite
OCD – osteocondrite dissecante
PSGAGs – glicosaminoglicanos polisulfatados
PGE – prostaglandina E
PG – proteoglicanos
TFDS – tendão flexor digital superficial
TFDP – tendão flexor digital profundo
TGF – fator de crescimento de transformação
TIMPs – inibidores teciduais das metaloproteinases
TNF- α – fator de necrose tumoral α

ÍNDICE GERAL

RESUMO.....	i
CASUÍSTICA.....	ii
AGRADECIMENTOS.....	v
LISTA DE ABREVIATURAS.....	vi
ÍNDICE GERAL.....	vii

I – INTRODUÇÃO.....	1
----------------------------	----------

II - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1. Anatomia e fisiologia articular.....	2
2. Constituição da articulação.....	3
2.1 Cartilagem Articular (CA).....	3
2.1.1 Colagénio.....	4
2.1.2 Proteoglicanos.....	5
2.1.3 Condrócitos.....	5
2.1.4 Glicoproteínas.....	5
2.2 Membrana e Líquido Sinovial.....	6
2.3 Osso subcondral.....	6
3. Patofisiologia articular e sua resposta ao exercício e lesão.....	7
4. Osteoartrite (OA).....	7
4.1 Etiopatogenia.....	8
4.1.1 Importância da sinovite e capsulite na OA.....	9
4.1.2 Papel dos condrócitos na depleção da matriz da CA.....	9
a) Metaloproteinases.....	9
b) Prostaglandinas.....	10
c) Radicais livres derivados do oxigénio.....	10
4.1.3 Citoquinas e degradação da CA.....	10
4.1.4 Reação morfológica e biomecânica ao insulto da CA.....	11
4.1.5 Reparação da CA.....	12
4.2 Diagnóstico e sinais clínicos da ao.....	12
4.2.1 Exame clínico.....	13
4.2.2 Radiologia.....	13
4.2.3 Ecografia.....	13

4.2.4 Tomografia computadorizada.....	14
4.2.5 Cintigrafia nuclear.....	14
4.2.6 Ressonância magnética.....	14
4.2.7 Artroscopia.....	14
4.3 Tratamento da OA.....	15
4.3.1 Anti-inflamatórios não esteróides (AINEs).....	15
4.3.2 Corticoesteróides.....	15
4.3.3 Ácido Hialurônico.....	16
4.3.4 Glicosaminoglicanos polisulfatados.....	16
4.3.5 Artroscopia.....	17
5. Terapias Biológicas.....	17
5.1 PRP.....	17
5.2 CE.....	17
5.3 IRAP.....	18
5.3.1 Processamento.....	19
5.3.2 Em que casos usar, dose e frequência de administração.....	19
5.3.3 IRAP I e IRAP II.....	19
 III - CASOS CLÍNICOS	
1. Caso clínico nº1.....	20
2. Caso clínico nº2.....	22
3. Caso clínico nº3.....	23
 IV - DISCUSSÃO CASOS CLÍNICOS	24
V - ANÁLISE ESTATÍSTICA BÁSICA DE 32 CASOS TRATADOS COM IRAP	
NO PIONEER EQUINE HOSPITAL EM 2014.....	25
VI - DISCUSSÃO DA ANÁLISE ESTATÍSTICA	27
VII – CONCLUSÃO	28
VIII – BIBLIOGRAFIA	29
IX – ANEXOS	31
ANEXO 1 – RADIOGRAFIAS.....	31
ANEXO 2 – FOTOS.....	34

I - INTRODUÇÃO

A osteoartrite (OA) ou doença articular degenerativa (DAD) é a causa mais comum de claudicação em equinos e está directamente relacionada com a diminuição da performance desportiva e término precoce da carreira dos equinos atletas (Frisbie 2006).

Muitos factores, incluindo trauma articular, inflamação, treino intensivo, conformação e envelhecimento têm sido apontados como possíveis causas do desenvolvimento de OA. Inicia-se assim o processo degenerativo articular que é caracterizado pela produção e libertação de citocinas e outros mediadores inflamatórios (McIlwraith 2002).

A OA manifesta-se frequentemente por claudicação insidiosa, dor articular, diminuição da mobilidade articular, efusão articular, sinovite e capsulite. Os casos iniciais podem ser identificados pelo exame físico, bloqueio anestésico das articulações afetadas, radiologia e ecografia (Ramey 2010).

A OA não tem cura, não existe um tratamento capaz de reverter totalmente os danos causados à cartilagem articular e tecidos articulares envolventes, sendo por isso muito importante o seu diagnóstico precoce. Sendo assim, o objetivo principal dos vários tratamentos é diminuir a dor e atrasar a progressão da patologia articular (Frisbie 2006).

A terapia com IRAP (proteína antagonista do receptor da interleucina 1) é um ramo da medicina biológica usado para tratar os efeitos da doença articular. IRAP® trata mais do que apenas os sintomas da OA, este estimula a resposta regenerativa das células da cartilagem promovendo uma melhor função da cartilagem articular (McIlwraith 2002).

O IRAP actua ao inibir a interleucina-1 (IL-1) fazendo com que esta não se ligue aos receptores na articulação, impedindo a inflamação e degradação da cartilagem articular. IRAP existe no sangue e é posteriormente administrado via intra-articular (IA) após incubação e centrifugação (Reinecke 2004).

II - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1. Anatomia e Fisiologia articular

As articulações são constituídas por osso, cartilagem articular, líquido sinovial, membrana sinovial, cápsula articular (camada fibrosa e sinovial) e estruturas ligamentosas (ligamentos intrínsecos/extrínsecos; intracapsulares/extracapsulares; interósseos) (Frisbie *et al.* 2006).

De cada lado da articulação, o osso é coberto por cartilagem articular conferindo contacto com pouca fricção entre as superfícies articulares. A membrana sinovial e cápsula articular rodeiam a cartilagem e aderem o osso em cada lado da articulação, garantindo estabilidade e um reservatório para o líquido sinovial (Auer & Stick 2012).

Podemos classificar as articulações de acordo com o seu grau de movimento, podendo ser agrupadas em: articulações assinoviais: sinartroses (imóveis) e anfidiartroses (movimento limitado) e articulações sinoviais/diartroses (móveis). A maioria das articulações das extremidades são diartroses e são também designadas de articulações sinoviais, tendo como principais funções permitir a mobilidade e a transferência de cargas (Adams & Stashak's 2011).

Uma articulação saudável garante um sistema sem fricção capaz de suportar grande peso. Quando um processo patológico ocorre é normalmente devido à disfunção de um ou mais componentes articulares, visto que para termos uma articulação saudável todos os seus constituintes têm que funcionar como um todo (Auer & Stick 2012).

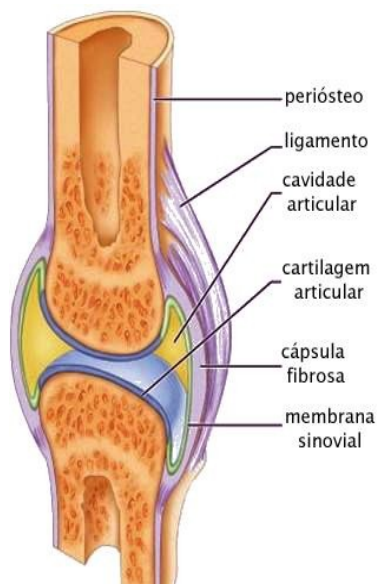


Figura 1 – Modelo da articulação sinovial (adaptado de “Lameness in Horses”, 2011)

2. Constituintes da articulação

2.1 Cartilagem Articular (CA)

A cartilagem articular é a estrutura central que constitui a superfície articular e em conjunto com o líquido sinovial garante um movimento sem fricção na articulação (Auer & Stick 2012).

Esta é geralmente do tipo hialino, cobre a placa subcondral sendo translúcida e brilhante numa articulação normal. Tem como funções permitir a mobilidade e suporte do peso (Bertone 2004).

A cartilagem não apresenta inervação vascular, linfática e nervosa, estando a sua nutrição e remoção de metabolitos dependente da difusão através do líquido sinovial. Os solutos nutricionais difundem-se dos vasos da subíntima através da camada interna para o líquido sinovial, e depois através da matriz da cartilagem articular até finalmente chegarem aos condrócitos. Como não possui irrigação nervosa as lesões restritas à cartilagem articular não apresentam sintomatologia clínica dolorosa (Adams *et al.* 2011).

O conteúdo em condrócitos é de 1-12% do volume total da cartilagem articular, sendo o restante componente designado de matriz extracelular. Esta é constituída por: água (70-80%), colagénio (50%), proteoglicanos (35%), glicoproteínas (10%), minerais (3%) e lípidos (1%). A cartilagem saudável tem uma superfície suave e o líquido sinovial preenche os espaços circundantes entre as terminações ósseas. Todas as estruturas articulares e peri-articulares são fundamentais para uma boa função e saúde articular, mas é o estado da cartilagem que é determinante para avaliar a sua saúde. A degeneração e a fraca resposta regenerativa da cartilagem articular definem o nível de progressão da patologia articular (Frisbie 2006).

Histologicamente a cartilagem articular está dividida em 4 camadas, sendo que em cada camada os condrócitos têm uma aparência diferente:

- Camada superficial ou tangencial: camada com maior densidade de condrócitos, ovóides e aplanados e as fibrilhas de colagénio estão orientadas tangencialmente.
- Camada intermédia ou de transição: tem condrócitos de maiores dimensões que podem estar isolados ou em pares e as fibrilhas estão orientadas aleatoriamente.
- Camada profunda ou radial: condrócitos dispostos em colunas verticais separadas por fibrilhas de colagénio com arranjo radial.
- Camada de cartilagem calcificada: composta por cartilagem mineralizada e por condrócitos em várias fases de degeneração (Adam & Stashak's 2011).

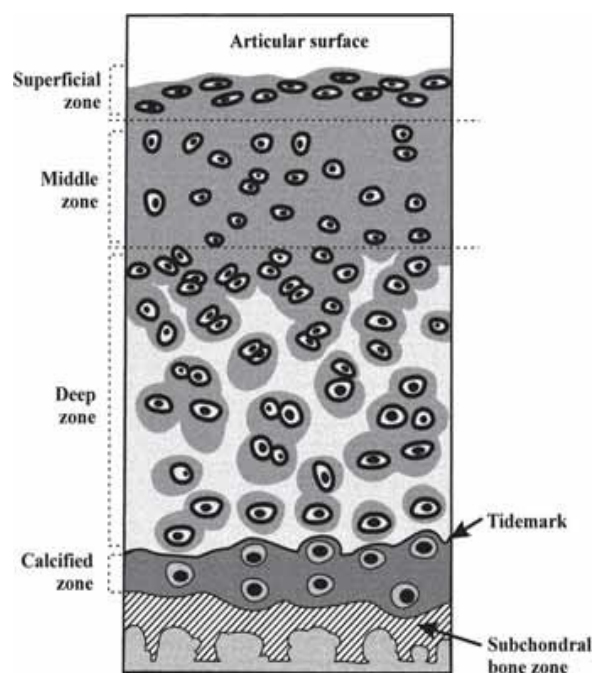


Figura 2 – Modelo da cartilagem articular (adaptado de “Joint disease in the Horse”, 1996)

Entre a camada profunda e a camada de cartilagem calcificada existe uma linha ondulada, basófila (visível microscopicamente) denominada de “tide mark”, esta separa as camadas não mineralizadas das camadas de cartilagem articular calcificada (Adams & Stashak's 2011).

2.1.1 Colagénio

Os diferentes tipos de colagénio são proteínas que conferem suporte à cartilagem articular e que interagem com outros componentes da matriz extracelular, contribuindo para a estrutura e função da cartilagem (Caron 2003).

O colagénio tipo II constitui 90% - 95% do colagénio total da cartilagem articular, formando fibras e fibrilhas interligadas na matriz. É produzido pelos condrocitos e secretado como procolagénio, sendo expressado em níveis elevados em cavalos jovens e níveis menores em cavalos adultos, o que pode ser relevante na ocorrência de alterações na cartilagem articular de cavalos adultos (Adams & Stashak's 2011).

Em pequenas quantidades existe colagénio dos tipos: VI, IX, XI, XII, XIV que garantem forma e estabilidade às fibrilhas de colagénio tipo II, estas conferem força tênsil à cartilagem articular. Na cartilagem do cavalo adulto esta propriedade encontra-se nas camadas superficiais onde as fibras de colagénio têm uma orientação paralela em relação à superfície articular.

Caso ocorra erosão superficial o colagénio das camadas mais profundas, com menor força tênsil, está mais susceptível à ruptura (McIlwraith 2002).

2.1.2 Proteoglicanos

Os proteoglicanos (PG) são um constituinte importante da matriz da cartilagem articular, ocupam os espaços entre as fibrilhas de colagénio e podem assumir várias formas. Têm como função atrair água para a matriz extracelular para promover amortecimento articular (Caron 2003).

São monómeros formados por uma proteína nuclear e cadeias de glicosaminoglicanos (GAG) (Caron 2003).

A molécula de proteoglicano a “aggrecan” é a mais abundante (85%), compõe a matriz e é responsável por garantir resistência e força compressiva na cartilagem articular. É constituída por uma proteína central e glicosaminoglicanos que se ligam a ela. (Auer & Stick 2006).

Os principais glicosaminoglicanos na cartilagem adulta são: sulfato de condroitina (4 e 6) e sulfato de queratina. O sulfato-6-condroitina predomina na cartilagem adulta enquanto que o sulfato-4-condroitina predomina na cartilagem imatura (Adams *et al.* 2011).

2.1.3 Condrócitos

Os condrócitos representam uma pequena proporção do volume total da cartilagem articular, a sua morfologia e metabolismo variam de acordo com a sua profundidade na cartilagem. São responsáveis pela síntese da matriz extracelular e têm a capacidade de produzir enzimas proteolíticas, as quais têm efeito degradativo sobre as moléculas da matriz (Caron *et al.* 2003).

2.1.4 Glicoproteínas

As glicoproteínas constituem uma pequena parte da cartilagem articular, e incluem: a condronectina que adere os condrócitos à superfície do colagénio tipo II, a fibronectina que adere as células às superfícies moleculares, o factor de crescimento derivado da cartilagem e a proteína da matriz cartilaginosa oligonomérica (COMP). Acredita-se que esta desempenha um papel importante no crescimento e proliferação celular (Bertone 2004).

2.2 Membrana e Líquido Sinovial

A membrana sinovial é um tecido conjuntivo vascular que delimita a cavidade articular, cobre toda a articulação com exceção da cartilagem articular e certas áreas do osso (Caron 2003).

É suave e reluzente e é formada por vilosidades que têm localizações específicas e uma morfologia diversa. As vilosidades estão presentes ao nascimento e proliferam face a um trauma ou outros insultos à articulação (Adams *et al.* 2011).

Histologicamente a membrana sinovial é constituída por duas camadas: íntima e a subíntima. A camada íntima é responsável pelo conteúdo em líquido sinovial e a subíntima é formada por tecido fibroso e gordura (Auer & Stick, 2012).

As células da íntima têm duas funções principais: fagocitose e secreção de proteínas, sendo as células responsáveis pela fagocitose denominadas de sinoviócitos tipo A e as responsáveis pela secreção de proteínas sinoviócitos tipo B. Estas funções têm extrema importância na saúde e patologia articulares, pois na fagocitose são removidas as partículas indesejadas da articulação e a secreção de proteínas contribui para o metabolismo da articulação (Auer & Stick 2012).

Os sinoviócitos são responsáveis pela secreção de várias proteínas, que incluem: ácido hialurónico, (AH), lubricina, citocinas (interleucina 1), eicosanóides (prostaglandina 2) e metaloproteinases (McIlwraith 2002).

A membrana sinovial secreta líquido sinovial que é constituído por ácido hialurónico, lubricina, água e sais. O AH confere lubrificação à articulação e às superfícies articulares, é viscoso, incolor a amarelado e garante a nutrição da cartilagem articular (Hill 2010).

Existem vários processos patológicos que afectam a natureza do líquido sinovial, sendo o sinal clínico mais evidente a efusão articular que é causada pela inflamação da membrana sinovial (sinovite), havendo uma produção excessiva de líquido sinovial. Este torna-se mais aquoso devido a um distúrbio na produção de AH (McIlwraith 2002).

2.3 Osso subcondral

O osso subcondral forma parte da estrutura da articulação conferindo suporte à cartilagem articular. A placa subcondral consiste em osso cortical que vai variando de espessura dependendo da articulação, com o exercício pode ocorrer remodelação e a quantidade de osso cortical denso pode aumentar (Adams & Stashak's 2011).

Estão presentes no osso citocinas e factores de crescimento, incluindo fator de crescimento insulínico e fator de crescimento de transformação (Frisbie 2006).

3. Patofisiologia articular e sua resposta ao exercício e lesão

A adaptação da cartilagem ao exercício resulta na capacidade da cartilagem de suportar elevado stress biomecânico, especialmente nos locais que têm que suportar mais forças. O elevado stress a que as articulações são submetidas durante o exercício pode exceder a capacidade destas se adaptarem, ocorrendo lesão estrutural (Bertone 2004).

Estudos realizados na cartilagem articular de equinos sujeitos a exercício regular vs equinos não sujeitos a exercício demonstraram diferenças nas propriedades da cartilagem. Locais de elevado suporte de forças têm mais alterações indicando uma possível adaptação ao exercício, este promove o fluxo de água para fora da cartilagem quando suporta peso (McIlwraith 2012).

Se a integridade da unidade de suporte de peso for perdida, através da lesão aguda ou trauma crónico, é iniciada uma resposta condropénica que pode incluir perda do volume da cartilagem articular, rigidez e defeitos progressivos na cartilagem (Adams & Stashak's 2011).

Quando consideramos uma articulação lesada traumáticamente devemos ter em conta dois processos patobiológicos: inflamação da membrana sinovial (sinovite), da cápsula articular fibrosa (capsulite) e lesão mecânica ou física à cartilagem articular e osso. A sinovite e capsulite podem causar comprometimento clínico significativo e podem contribuir para o processo degenerativo articular devido à libertação de enzimas, mediadores inflamatórios e citocinas: interleucina 1 (IL-1) e factor de necrose tumoral (TNF- α) (McIlwraith 2002).

4. Osteoartrite (OA)

A doença articular degenerativa (DAD) ou osteoartrite (OA) é a causa mais comum de claudicação em equinos, sendo caracterizada pela perda progressiva de cartilagem articular. Está associada a uma diminuição da performance desportiva tendo por isso um grande impacto a nível económico (Frisbie 2006).

A osteoartrite é acompanhada por dor articular, inflamação, efusão sinovial, amplitude de movimentos limitado, formação de novo osso e proliferação sinovial (Goodrich & Nixon 2006).

Podemos classificar a osteoartrite em primária quando a sua causa é desconhecida e em secundária quando existem várias etiologias, tais como: anomalias de desenvolvimento, fraturas, traumas articulares, infeções e lesões ligamentosas (Frisbie 2006).

Para melhor entendimento desta patologia, o autor McIlwraith classificou-a em três tipos diferentes:

Tipo I: associada a sinovite e capsulites traumáticas, sem lesão da cartilagem ou dos tecidos moles envolventes

Tipo II: associada a lesão da cartilagem articular, osso subcondral e ligamentos

Tipo III: osteoartrite pós traumática, em que há deterioração progressiva da cartilagem articular acompanhada por alterações no osso e tecidos moles articulares.

A articulação mais afectada com osteoartrite é a metacarpofalângica pois é uma das articulações mais móveis e por isso mais suscetível a lesão, seguida das articulações do carpo (McIlwraith 2009).

4.1 Etiopatogenia

A etiopatogenia da osteoartrite não está ainda totalmente esclarecida, tendo sido propostos três mecanismos possíveis. O primeiro consiste numa cartilagem anormal com propriedades biomecânicas anormais; o segundo baseia-se numa alteração física no osso subcondral decorrente da cartilagem articular estar bastante fina para conseguir absorver choques, sendo a carga de impacto atenuada pelos tecidos moles peri-articulares, músculos e osso subcondral (Caron 2003).

Os esforços mecânicos normais resultam em microfraturas do osso subcondral. Quando estas ocorrem com grande frequência é ultrapassada a capacidade de cicatrização e remodelação do osso, ocorrendo aumento da densidade da placa subcondral e por conseguinte diminuindo a capacidade deste absorver repetidas cargas fisiológicas (Caron 2003).

A terceira e a mais aceite consiste na actuação de forças mecânicas que causam dano considerável na cartilagem articular saudável. As lesões da matriz provocam uma alteração no metabolismo dos condrócitos conduzindo à libertação de enzimas proteolíticas, que causam fibrilhação da cartilagem e colapso da rede de proteoglicanos. A cartilagem articular é muito resistente às forças mas relativamente susceptível ao impacto de traumas repetidos. De entre muitas potenciais causas o microtrauma repetido é provavelmente o fator patogénico mais comum da osteoartrite equina (Caron 2003).

Os factores de risco para o desenvolvimento da osteoartrite podem ser classificados em dois mecanismos fundamentais relacionados com: efeitos adversos do peso anormal na cartilagem normal ou peso normal na cartilagem anormal. O peso anormal sobre a cartilagem normal pode ser resultado de actividade física intensa, como esforços repetidos, o que leva a instabilidade articular devido a fraturas, rupturas de ligamentos e alteração da congruência normal. Em casos de peso normal, a sinovite, capsulite ou alterações no osso subcondral causam a degradação da cartilagem articular (McIlwraith 2009).

4.1.1 Importância da Sinovite e Capsulite na OA

A sinovite e a capsulite primárias estão associadas a trauma repetido, causam dor e aumento da efusão sinovial, eliminando assim a pressão negativa normal da articulação. Algumas lesões podem afetar a difusão através da membrana sinovial e outras vão ter um efeito primário no metabolismo dos condrócitos. Os sinoviócitos lesados podem libertar metaloproteinases, prostaglandinas, radicais livres e citocinas degradativas (IL-1 e TNF- α) que vão alterar o ambiente intra-articular e lesar a cartilagem articular (McIlwraith 2002).

O tratamento da sinovite e capsulite é indicado para o alívio imediato dos efeitos inflamatórios (dor e diminuição da função), prevenir o desenvolvimento de fibrose permanente da cápsula articular o que poderá causar diminuição da mobilidade e comprometimento da capacidade de absorção de choques na articulação, e evitar o desenvolvimento de osteoartrite (Adams & Stashak's 2011).

4.1.2 Papel dos condrócitos na depleção da matriz da CA

Os condrócitos são responsáveis por manter o equilíbrio entre a degradação da matriz e a sua reparação, através de uma complexa interação entre os mediadores anabólicos e catabólicos e estímulos mecânicos (Auer & Stick 2012).

Na osteoartrite ocorre perda do equilíbrio o que favorece as vias catabólicas, levando à perda de componentes importantes da matriz como o aggrecan e o colagénio tipo II, resultando na degeneração da cartilagem articular (Frisbie 2006).

Isto vai afetar as propriedades mecânicas da cartilagem fazendo com que esta fique menos capaz de suportar forças normais, intensificando o processo da patologia e levando a alterações em vários tecidos (osso subcondral, membrana sinovial) à medida que a cartilagem perde a sua funcionalidade (Auer & Stick 2012).

Os mediadores considerados significantes na osteoartrite incluem as metaloproteinases da matriz (MMP), agrecanases, prostaglandinas, radicais livres e citocinas (IL-1 e TNF- α).

a) Metaloproteinases (MMP)

As metaloproteinases da matriz desempenham um papel importante no estado da cartilagem, são sintetizadas pelos condrócitos e sinoviócitos, estando presentes em concentrações elevadas quando ocorrem lesões da cartilagem (Auer *et al.* 2012).

Podem ser divididas em collagenases (MMP-1, MMP-8, MMP-13), gelatinases (MMP-2, MMP-9) e estromalisinas (MMP-3, MMP-10, MMP-1).

A MMP-1 é capaz de quebrar as moléculas de colagénio tipo II; a MMP-8 é libertada pelos leucócitos polimorfonucleares e tem actividade articular e a MMP-13 é a mais agressiva na degradação do colagénio tipo II, sendo encontrada em maiores concentrações na cartilagem doente, sendo regulada pela IL-1 e TNF- α . As estromalisinas quebram os proteoglicanos e degradam parcialmente o colagénio (McIlwraith 2005).

As metaloproteinases são inibidas pelos inibidores teciduais da metaloproteinase 1 (TIMP-1) que são sintetizados pelos sinoviócitos e condrócitos na cartilagem saudável. Quando ocorre um desequilíbrio no ratio de MMP:TIMP-1 há desenvolvimento e progressão da degradação da cartilagem (McIlwraith 2002).

b) Prostaglandinas

As prostaglandinas do grupo E (PGE) são produzidas em articulações inflamadas e podem causar uma diminuição no conteúdo de proteoglicanos da matriz. As suas ações na articulação são: vasodilatação, percepção da dor, depleção de proteoglicanos da cartilagem, desmineralização óssea, causando por isso erosão da cartilagem e osso subcondral. A PGE é libertada pelos condrócitos quando estimulada pelo IL-1 e TNF- α (Caron & McIlwraith 2005).

c) Radicais Livres derivados do oxigénio

Os radicais livres (anião superóxido, peróxido de hidrogénio) são libertados pelos tecidos da articulação lesada, encontrando-se por isso em níveis elevados no líquido sinovial. Estes degradam o ácido hialurónico, proteoglicanos e colagénio (Caron 2003).

Foi reconhecido que o óxido nítrico é um importante mediador fisiológico, combina-se com o anião superóxido e dá origem a radicais com maior capacidade de efeito destrutivo articular, como o anião peroxinitrito e radicais hidroxil (Price *et al.* 1992).

4.1.3 Citoquinas e degradação da CA

As citoquinas são proteínas catabólicas (pró-inflamatórias), anabólicas e modeladoras (anti-inflamatórias), estão presentes na articulação e são parte ativa do metabolismo articular. As mais importantes na osteoartrite são as citoquinas catabólicas (Caron & McIlwraith 2005).

A IL-1 e TNF- α são as citoquinas com maior importância, modulam a síntese das metaloproteinases, sendo secretadas pelos condrócitos e sinoviócitos. Na osteoartrite, estas encontram-se em níveis elevados promovendo a produção de óxido nítrico, metaloproteinases e prostaglandina E, e inibindo a síntese de aggrecan e colagénio tipo II (Auer *et al.* 2012).

A IL-1 é a citocina pró-inflamatória mais importante, inibe a produção de moléculas anti-ártricas (TIMP) e do receptor antagonista da interleucina 1 (IL-1Ra). Os efeitos da IL-1 e TNF- α são potencializados quando combinados, sendo que o TNF- α estimula a síntese de IL-1 (Caron & McIlwraith 2005).

O TNF- α é mediador do processo inflamatório agudo e está presente nos estágios iniciais de desenvolvimento da osteoartrite. Estimula a produção de enzimas responsáveis pela degradação da matriz e inibe a síntese de proteoglicanos e colágeno (Caron 2003).

As citocinas IL-4, IL-10 e IL-13 inibem a síntese de IL-1 e promovem a síntese dos inibidores da IL-1 (TIMP e IL-1Ra), atenuando assim os efeitos degradativos (Frisbie 2006).

Existem as citocinas anabólicas: fator de crescimento insulínico (IGF) e fator de transformação de crescimento (TGF), estas promovem a produção de condrócitos, proteoglicanos e colágeno tipo II (Auer & Stick 2012).

4.1.4 Reação morfológica e biomecânica ao insulto da CA

O trauma pode causar um efeito físico imediato ou dar início a um processo degradativo ou degenerativo que irá afectar os tecidos e estruturas articulares. A degradação da CA é manifestada numa sequência de alterações morfológicas que incluem fibrilhação, amolecimento e erosão (McIlwraith 2002).

Em adição ao processo de ruptura da cartilagem articular que ocorre na osteoartrite, pode acontecer um outro processo patológico que é caracterizado pela proliferação de nova cartilagem e osso na periferia das articulações, sendo uma consequência secundária à osteoartrite. As causas de formação de osteófitos incluem a instabilidade mecânica, idade, resposta proliferativa secundária à sinovite e resposta dos tecidos ao estiramento da membrana sinovial na sua inserção (McIlwraith 2002).

Entesófitos são proliferações ósseas em ligamentos, tendões ou inserções da cápsula articular no osso (McIlwraith 2002).

Os osteófitos e entesófitos podem resultar de sinovite e capsulite na ausência de instabilidade articular, alterações na forma e ângulo das articulações provocadas pelo envelhecimento, podendo por isso, ser vistos em equinos sem lesão da cartilagem articular (Auer *et al.* 2012).

Quando ocorre patologia articular, a membrana sinovial pode apresentar-se congestionada, descolorada e espessada. A perda progressiva da cartilagem articular pode-se manifestar por diminuição da espessura, erosão superficial ou com perda completa da estrutura cartilaginosa, ulceração e exposição do osso subcondral (McIlwraith 2002).

4.1.5 Reparação da CA

A reparação refere-se à substituição das células lesadas ou perdidas por novas células, sendo um processo que não substitui necessariamente a estrutura e função original dos tecidos. Na regeneração as células substituem tecido lesado ou perdido por um tecido idêntico ao original (Adams & Stashak's 2011).

O limitado potencial de regeneração da cartilagem articular deve-se ao facto dos condrócitos não conseguirem migrar no interior da matriz para o local da lesão. O factor limitante no sucesso da reabilitação da cartilagem após lesão ou doença é a falha dos defeitos osteocondrais em cicatrizarem (McIlwraith 2002).

Foram reconhecidos três mecanismos como contribuintes para a reparação da cartilagem:

- reparação intrínseca: capacidade mitótica limitada dos condrócitos e ineficaz aumento da produção de colagénio e proteoglicanos.
- reparação extrínseca: participação dos elementos mesenquimais e fatores de crescimento do osso subcondral na formação de tecido conjuntivo novo.
- fluxo da matriz: condrócitos e matriz migram para o centro do defeito na tentativa de o preencher.

A profundidade da lesão, tamanho do defeito, localização e relação com áreas de suporte de peso e idade do animal têm influencia na reparação e remodelação de uma superfície articular lesada (Adams *et al.* 2011).

4.2 Diagnósticos e sinais clínicos da OA

O prévio diagnóstico da patologia da cartilagem articular é crítico para a prevenção e progressão do processo osteoartrítico (McIlwraith 2009).

As manifestações da OA vão variar com o estadio da patologia e com o grau de inflamação articular. Dependendo destes fatores os sinais clínicos podem incluir: claudicação progressiva que pode ser uni ou bilateral e que piora em piso duro e com o exercício intenso, efusão articular, edema, aumento da temperatura local, dor à flexão e diminuição da amplitude dos movimentos (Goodrich & Nelson 2013).

É de salientar que muitas das vezes o único sinal clínico é a diminuição da performance desportiva do equino (Frisbie 2006).

4.2.1 Exame Clínico

O exame clínico de um equino com osteoartrite pode incluir: claudicação, efusão sinovial, aumento da temperatura e dor à flexão. Alguns equinos apresentam claudicação evidente em piso duro e para a mão de dentro no círculo, mas outros podem apresentar-se assintomáticos (Richardon 2003).

O volume da efusão sinovial não está directamente relacionado com a severidade da patologia nem a confirma (Nelson 2013).

Os bloqueios anestésicos intra-articulares são um método específico e muito útil para identificar e localizar dor em determinada articulação (Adams & Stashak's 2011).

São utilizados anestésicos locais, como a mepivacaína e lidocaína que provocam o bloqueio dos canais de cálcio resultando na inibição da condução nervosa (Redding 2001).

4.2.2 Radiologia

É o método de diagnóstico standard para a patologia articular, contudo ainda apresenta limitações na fase inicial de osteoartrite em que as alterações da cartilagem ainda não são muito evidentes (McIlwraith 2009).

É uma técnica pouco sensível, pois a cartilagem articular não pode ser vista radiograficamente, excepto em casos de extensa lesão ou diminuição do espaço articular. Os achados mais frequentes são: osteófitos, esclerose do osso subcondral, diminuição do espaço articular, proliferação do periósteo, distensão da cápsula articular e edema dos tecidos peri-articulares (McIlwraith 2002).

É no entanto possível ter um processo de osteoartrite em estado avançado sem existir evidências radiográficas, havendo uma relação baixa entre o grau das alterações radiográficas associadas com a osteoartrite e o grau de claudicação, dor e diminuição da performance (McIlwraith & Nelson 2013).

4.2.3 Ecografia

É um óptimo método de diagnóstico para detectar alterações iniciais da osteoartrite, permite ver efusão sinovial, espessamento dos tecidos moles peri-articulares, irregularidades na cartilagem articular e osso subcondral e lesões dos ligamentos intra e peri-articulares (Caron 2003).

Parece ser mais sensível que a radiologia para a identificação de osteófitos e remodelação peri-articular nas fases iniciais da patologia, e permite uma avaliação em tempo real (Denoix 1996).

4.2.4 Tomografia computadorizada

Permite uma maior precisão na avaliação óssea, pois para além de obter imagem tridimensional permite determinar a densidade óssea (McIlwraith 2005).

Os sinais de osteoartrite observados são: esclerose e quistos no osso subcondral, alterações nos contornos ósseos e visualização de fraturas intra-articulares (Caron 2003).

4.2.5 Cintigrafia Nuclear

É uma técnica muito sensível mas pouco específica, que consiste na administração por via sistémica de uma fármaco radioactivo. A detecção da actividade radioactiva no osso é feita através de uma câmara de raios gama, onde se pode identificar a lesão pela fixação excessiva de material radioactivo nos locais com maior remodelação óssea (Denoix *et al.* 2001).

Fornece informação sobre a integridade vascular, tecidos moles e osso. É muito útil em casos em que o local de claudicação é difícil de identificar e na detecção de fraturas incompletas e lesões ósseas (Caron 2003).

4.2.6 Ressonância Magnética

É um método não invasivo, que se baseia na diferença na composição química dos tecidos e na sua densidade protónica, determinando a intensidade do sinal e por conseguinte a imagem obtida. Esta técnica permite destacar os tecidos moles articulares, obtendo-se imagens de alta resolução e definição (Caron & McIlwraith 2005).

Os sinais de osteoartrite observados são: alterações na cartilagem articular, alterações na quantidade de líquido sinovial, osteófitos e alterações no osso subcondral (Caron 2003).

4.2.7 Artroscopia

É um método invasivo que permite o acesso direto à cartilagem articular. É a técnica mais eficaz para o diagnóstico de defeitos na cartilagem articular, permitindo ver lesões em fase inicial tanto na cartilagem como na membrana sinovial (McIlwraith 2005).

O típico candidato apresenta claudicação articular localizada mas sem evidência radiográfica de patologia articular. Tem várias vantagens, entre as quais: permite ver o estado da articulação, avaliar lesões e ver novas situações que não foram detectadas por outros métodos de diagnóstico. Os sinais de osteoartrite observados através da artroscopia são: capsulite, sinovite, fibrilhação da cartilagem articular, desgaste e erosão da cartilagem e lesões nos ligamentos articulares (McIlwraith 2005).

Permite o diagnóstico precoce da patologia articular e a avaliação da extensão dos danos na cartilagem articular, possibilitando um tratamento mais atempado e eficaz.

4.3 Tratamento da OA

A patofisiologia da doença articular é muito complexa, não existindo uma cura definitiva nem um tratamento específico que possa ser utilizado (Frisbie 2006).

Os objectivos de todas as terapêuticas são prevenir a perda progressiva da cartilagem articular, aliviar a dor e retardar/parar a progressão da patologia (McIlwraith 2005).

Quando são consideradas diferentes terapias é necessário ter em consideração que no topo da cascata inflamatória da osteoartrite está a interleucina-1, por isso, a inibição desta será crítica para o sucesso da terapêutica (McIlwraith 2002).

4.3.1 Anti-inflamatórios não esteróides (AINEs)

A terapêutica sistémica para a patologia articular está indicada para o tratamento de situações agudas e de severidade moderada, sendo muito eficaz no alívio da dor (claudicação) e inflamação (Fortier 2008).

O regime terapêutico adequado depende da duração, causa e local da lesão e é frequentemente combinada com terapias intra-articulares ou de suporte (McIlwraith, 2002).

O AINE mais utilizado na osteoartrite é a fenilbutazona, sendo bastante eficaz no alívio da dor musculoesquelética associada à claudicação, diminuição da inflamação e dor muscular generalizada (Fortier 2008).

4.3.2 Corticoesteróides

São um dos agentes mais eficazes no alívio dos sintomas da osteoartrite, inibindo tanto as manifestações iniciais da inflamação (dor, edema, deposição de fibrina, migração dos leucócitos para a área de inflamação) como as mais tardias (proliferação de fibroblastos, deposição de colagénio e cicatrização) (Frisbie 2006).

Actuam na cascata das prostaglandinas ao inibirem a fosfolipase A2 e a ciclooxigenase-2 (COX-2), e inibem a interleucina- 1 e o fator de necrose tumoral α (McIlwraith 2002).

Podem ser administrados via intra-articular e dispersam-se pelas células do líquido e membrana sinovial rapidamente. A dose óptima depende da potência, concentração, forma química e tamanho da cápsula articular (Frisbie 2006).

Os corticosteróides mais usados são: acetato de metilprednisolona (longa duração de ação, efeito condroprotector, usado em articulações mais móveis), acetato de triamcinolona (moderada duração de ação, usado em articulações menos móveis) e esteres de betametasona (Clegg 2012).

O uso de corticoesteróides tem gerado controvérsia devido às preocupações com os potenciais efeitos negativos destes, que incluem aceleração da degeneração da cartilagem articular, efeitos negativos no metabolismo dos condrócitos e laminite (quando usados elevadas doses e em equinos predispostos a síndrome metabólica equina) (Frisbie 2006).

A sua administração é frequentemente combinada com ácido hialurónico (AH) pois tem-se notado, na prática clínica, que o AH tem um efeito protetor contra os efeitos deletórios dos corticoesteróides (Caron & Genovese 2003).

Apesar do seu uso ser muito comum, a escolha do córtico a usar, a dose e a frequência de administração permanecem empíricas. Muitos veterinários preferem usar doses menores do que as recomendadas sabendo de antemão que os efeitos indesejáveis dos corticoesteróides estão associados com administração de doses elevadas, e que resultados satisfatórios são obtidos com doses mais baixas (Caron 2003).

4.3.3 Ácido Hialurónico

É um glicosaminoglicano, importante componente da cartilagem articular, as suas moléculas servem como principal lubrificante dos tecidos moles sinoviais. Para além de lubrificante, tem um efeito farmacológico promovendo a homeostasia articular (Caron 2003).

É administrado via intra-articular, estimula a síntese de ácido hialurónico pelos sinoviócitos e promove a síntese dos proteoglicanos pelos condrócitos. Protege a perda da cartilagem da matriz induzida pela IL-1 e outros mediadores inflamatórios (Caron 2003).

Parece ser mais eficaz no tratamento de lesões articulares agudas do que crónicas, em que os resultados são menos satisfatórios (Caron & Genovese 2003).

4.3.4 Glicosaminoglicanos polisulfatados

Os glicosaminoglicanos polisulfatados (PSGAGs) têm atividade anti-inflamatória e por isso diminuem os sinais clínicos da osteoartrite. Inibem a síntese de PGE e a libertação de citocinas e estimulam a síntese de proteoglicanos e colagénio pelos condrócitos que contribuem para a recuperação da cartilagem lesada (Caron 2003).

Podem ser administrados por via intra-articular ou intra-muscular, sendo na prática clínica frequentemente usada a via intra-muscular, e o PSGAG mais comum é o sulfato de condroitina (Caron & Genovese 2003).

4.3.5 Artroscopia

A artroscopia além de ser usada como diagnóstico é também utilizada no tratamento da patologia articular. Muitos casos de osteoartrite estão associados a lesão traumática que pode causar dano na congruência articular ou algum grau de instabilidade, incluindo fragmentos osteocondrais, fracturas osteocondrais que requerem fixação interna, lesões nos meniscos e ligamentos meniscais ou avulsão aguda da cartilagem articular (McIlwraith 2005).

Devido a estes factores a artroscopia é indicada para remoção dos fragmentos ósseos, desbridamento da fibrilhação da CA, suavização das margens ósseas articulares e limpeza geral da articulação. Tem como vantagens: o exame em detalhe da cartilagem articular fazendo apenas uma pequena incisão; permite a visualização de novas lesões não identificadas por outros métodos de diagnóstico e a resolução destas, caso seja o caso; a recuperação é rápida podendo o equino voltar à actividade desportiva rapidamente (McIlwraith 2005).

5. Terapias biológicas

As terapias biológicas usam os recursos do próprio corpo para promover a regeneração funcional dos tecidos. Estas incluem: Plasma Rico em Plaquetas (PRP), Células Estaminais (CE) e Proteína Antagonista do Receptor da Interleucina 1 (IRAP). Tratam-se de terapias recentes havendo pouca informação disponível (Fortier 2011).

5.1 PRP

O PRP é um concentrado de plaquetas obtido a partir do sangue total dos equinos e que contém vários fatores de crescimento importantes na proliferação e diferenciação celular. É usado principalmente no tratamento de tendinites, desmites e osteoartrite. Na osteoartrite diminui a fibrilhação da CA, hiperplasia da membrana sinovial e hemorragia articular (Watanabe *et al.* 2011).

5.2 CE

CE são células indiferenciadas que têm a capacidade de se replicar e diferenciar numa grande variedade de tipos celulares. Existem dois tipos de CE: hematopoiéticas e mesenquimatosas, que se encontram na medula óssea, gordura, sangue, cordão umbilical, entre outros tecidos. Podem ser administradas nos tendões, ligamentos e articulações, tendo a capacidade de regenerar de uma forma mais eficaz os tecidos lesados (Hopper 2012).

5.3 IRAP

O tratamento da osteoartrite com soro condicionado autólogo (SCA), como por exemplo, o IRAP, foi adaptado para a medicina equina em 2011 por um laboratório Alemão (Orthogen AG), tendo sido já muito usado em medicina humana desde 1997 (Nicolai & Weinberger 2008).

O SCA é derivado do sangue e por isso contém múltiplos mediadores anti-inflamatórios assim como proteínas pró-inflamatórias (Fortier 2012).

O IRAP® envolve uma proteína natural (proteína antagonista do receptor da interleucina 1) que numa articulação saudável está em equilíbrio com a IL-1. Contudo, em casos de osteoartrite há uma insuficiente produção da proteína que fica por isso incapaz de bloquear a acelerada destruição tecidual causada pela IL-1 (Frisbie 2006).

Ao usar o IRAP, a IL-1 é então impedida de se ligar aos receptores na articulação, não causando assim mais inflamação, dor e degradação da cartilagem articular (McIlwraith 2002).

Segundo Frisbie o IRAP® tem sido o método mais eficaz para combater a OA e prevenir a deterioração da cartilagem quando usado em casos iniciais e moderados da doença articular. Muitos clínicos utilizam administrações de IRAP semanais em casos de claudicação aguda, ou periodicamente em casos de claudicação crónica de grau baixo (1 e 2, segundo a tabela de claudicação da AAEP).

Num estudo clínico controlado, o IRAP® mostrou ter melhoria clínica significativa na claudicação, diminuição da hiperplasia e hemorragia da membrana sinovial e na criação de um ambiente articular mais favorável para a cura (Frisbie *et al.* 2007).

Ao contrário das terapias intra-articulares convencionais (corticoesteróides e ácido hialurónico) o IRAP® usa agentes terapêuticos produzidos pelo próprio sangue do equino, havendo um risco reduzido de reação alérgica. Contudo, é prática comum a administração EV de um AINE previamente à administração IA de IRAP® (Kawcak 2012).

O uso de IRAP® tem vindo a ser mais comum nas corridas de cavalos na Europa, pois é uma terapia biológica, sem efeitos laterais negativos e ainda não faz parte da lista de substâncias proibidas pela FEI ao contrário do que acontece para a administração de corticoesteróides (McIlwraith 2013).

Apesar do seu recente sucesso, o IRAP® não é ainda usado como tratamento de primeira linha da doença articular. Deve-se ao fato deste ser bastante caro, sendo necessário um investimento inicial maior quando comparado com a administração de corticoesteróides (Frisbie 2006).

5.3.1 Processamento IRAP

A seringa onde é colhido o sangue do equino contém “glass beads” que são pequenas esferas de vidro que maximizam a área dentro da seringa. Estas estimulam as células sanguíneas a produzir níveis elevados de fatores de crescimento e citocinas anti-inflamatórias (Reinecke 2004).

Retira-se sangue da veia jugular, após assepsia local, para a seringa de 60ml. É colocada a seringa a incubar durante 24 horas a 37°C. Centrifuga-se a 40.000 rotações durante 10 minutos e caso a seringa contenha pequenos grânulos flutuantes volta-se a centrifugar durante 10 minutos. Obtém-se o soro autólogo (aproximadamente 20-25ml) que é retirado e filtrado, assepticamente, para seringas com a dose pretendida. Acondicionam-se as seringas, podendo ser usadas imediatamente ou armazenadas a -18°C (Reinecke 2004).

5.3.2 Em que casos usar, dose e frequência de administração

O IRAP® tem mais sucesso quando usado em casos de sinovite e capsulite, osteoartrite inicial, equinos que não responderam bem ao tratamento intra-articular com corticoesteróides e em equinos pós artroscopia com lesão focal da cartilagem (McIlwraith *et al.* 2011).

É pouco aconselhado o seu uso em casos avançados de patologia articular e quando há uma perda substancial da cartilagem articular (Frisbie 2004).

São administrados 1 a 7ml por via intra-articular, dependendo do volume da articulação a ser tratada. São feitos três tratamentos seguidos com intervalos de 7 a 10 dias entre eles, podendo ser os tratamentos repetidos, mais tarde, sempre que necessário (Frisbie 2004).

A articulação a ser tratada deve ser preparada assepticamente, sendo administrado o IRAP® com todos os cuidados de assepsia. O equino deve permanecer na boxe durante um a dois dias após administração, podendo andar à mão durante esse período para promover a dispersão do IRAP® pela articulação.

5.3.3 IRAP I e IRAP II

Foi lançado no mercado uma nova marca comercial de IRAP: IRAP II® comercializado pelo laboratório Arthrex, para concorrer com o IRAP I® comercializado pela Dechra.

Foram feitos alguns estudos clínicos comparativos e todos tem os mesmos pontos em comum. Ao comparar ambos concluiu-se que o IRAP II® tem o dobro da quantidade de receptor antagonista da IL-1 (IL-1Ra), que teoricamente potenciará o seu efeito benéfico e tem uma menor produção de TNF- α (citocina pró-inflamatória) quando comparado com o IRAP I® (Hraha *et al.* 2010).

Apesar destas vantagens, o uso de IRAP I® é ainda preferido pela maioria dos clínicos que estão satisfeitos com os resultados obtidos pelo mesmo.

III - CASOS CLÍNICOS

Caso Clínico 1

Equino de 9 anos de idade, fêmea, Hanoveriana, disciplina saltos de obstáculos.

Apresentou-se à consulta com história de claudicação aguda no membro posterior esquerdo (MPE) com pulso digital e efusão do membro distalmente. No **exame de claudicação** teve os seguintes resultados:

- pinça de cascos negativa
- efusão articulação do boleto do MPE
- claudicação 3/5 no MPE
- flexão do boleto do MPE positiva: 4/5
- bloqueio do boleto do MPE – 80% melhoria

Radiologia boleto MPE: osteófito presente no aspecto proximal da crista sagital. Calcificação oval dos tecidos moles no aspecto plantar medial da região distal do metacarpo.

Ecografia MPE: pequeno fragmento ao longo do aspecto dorsal da crista sagital do III metacarpo. Enteseófito grande na ligação da cápsula articular ao aspecto dorsal do III metacarpo. Osteófito no aspecto dorsomedial proximal da falange proximal.

Tratamento: Fenilbutazona - 1g PO 2 vezes por dia durante 3 dias e depois 1 vez por dia durante 3 dias.

Adequan® (glicosaminoglicano polisulfatado) – administrar 5ml intramuscular 1 vez por dia durante 4 dias, por um total de 7 tratamentos e depois 1 vez por mês.

Atroscopia da articulação metacarpofalângica: remoção de osteófito e evidência de moderada osteoartrite.

Recomendações (pós-cirurgia): confinamento na boxe durante 30 dias. Remoção das suturas passados 15 dias e começar a andar 5-10 minutos por dia. Após 2 meses pode recomeçar a trabalhar normalmente.

Voltou à consulta, para fazer avaliação de rotina. Segundo os donos a égua recomeçou a trabalhar, tendo andado melhor.

Exame de claudicação:

- pinça de cascos negativa
- efusão moderada no boleto do MPE
- sem claudicação a passo
- claudicação 2/5 no MPE em ambas as direções a trote em piso duro
- sem claudicação para a esquerda em piso mole a trote e claudicação 1/5 no MPE em círculo para a direita a trote em piso duro
- flexão do boleto MPE positiva: 3/5

Tratamento: IRAP® na articulação do boleto (metacarpofalângica) do MPE a começar dentro de um mês. Fazer 3 administrações de 4ml de IRAP® com 10 dias de intervalo entre elas, a 4ª administração será um mês depois da 3ª. Entre administrações a égua deverá andar a passo nos 2 dias seguintes à administração e depois iniciar lentamente o trabalho normal.

Após o tratamento inicial, continuou a fazer administrações de IRAP® frequentes ao boleto do MPE sempre que o dono notava que a claudicação piorava. Quatro meses depois voltou à consulta para avaliação de rotina. **Ao exame de claudicação:**

- pinça de cascos negativa
- efusão do boleto do MPE
- claudicação 3/5 no MPE em linha a trote em piso duro
- flexão do boleto MPE positiva: 4/5

Radiologia boleto MPE: pequenos osteófitos presentes no aspecto dorsomedial da articulação metacarpofalângica e no aspecto proximal dos ossos sesamóides.

Tratamento: fenilbutazona durante 5 dias e reavaliar dentro de 2 semanas.

Passadas 2 semanas voltou à consulta para nova avaliação.

Ao exame claudicação:

- efusão significativa nos recessos plantaromedial e plantarolateral da articulação do boleto do MPE.
- Claudicação 3/5 no círculo para a esquerda a trote em piso duro no MPE, e menos pronunciada no círculo para a direita

Ecografia: 2 fragmentos intra-articulares no recesso plantaromedial da articulação do boleto. Sinovite marcada no recesso plantar da articulação do boleto. Evidência de osteoartrite avançada na articulação do boleto.

Tratamento: recomendação da realização de artroscopia ao boleto do MPE.

Artroscopia ao boleto: remoção de fragmento no ápex do osso sesamóide proximal, o outro fragmento não foi localizado. A porção do aspecto palmar da bolsa articular estava bastante danificada apresentando várias adesões fibrosas.

Recomendação: voltar a fazer IRAP® da articulação do boleto do MPE.

Caso clínico 2

Equino de 13 anos, macho castrado, Quarter Horse e Hunter Jumper. Apresentou-se à consulta em Janeiro de 2014 para realização de uma ressonância magnética em ambos os membros anteriores, referido de outro hospital. Tem história de claudicação de ambos os anteriores, com ligeira efusão e temperatura aumentada em ambas as articulações, tendo feito administrações intra-articulares nas articulações interfalângicas distais de ambos os membros com Hyalovet® (ácido hialurónico) e Kenalog® (acetato de triamcinolona) nos 3 meses anteriores. Na ressonância magnética obteve os seguintes resultados: defeitos na cartilagem articular, ligeira artrose e sinovite na articulação interfalângica distal do MAD; moderada artrose na articulação interfalângica distal do MAE.

Foi recomendado o tratamento com administrações de IRAP® em ambas as articulações com 4ml de IRAP® em cada articulação durante 3 tratamentos seguidos com intervalos de 10 dias entre eles. Após os 3 tratamentos voltou a avaliar-se o cavalo, tem apenas andado a fazer exercício ligeiro. O proprietário disse que cavalo tem andado muito melhor, não se queixando dos anteriores. **Ao exame de claudicação:**

- sem dor à pinça de cascos
- ligeira efusão no MAD na zona do boleto
- sem claudicação em linha e círculo a trote em piso mole e duro do MAE
- claudicação 2/5 em piso duro no círculo para a direita do MAD, melhora (1/5) em piso mole
- flexão distal do MAD foi positiva – 2/5

Tratamento: administração de fenilbutazona (2g) oral durante 5 dias e voltar a avaliar em duas semanas.

Passado 3 semanas o cavalo voltou e ao **exame de claudicação:**

- sem dor à pinça de cascos
- sem claudicação do MAE
- sem efusão no boleto do MAD
- claudicação 2/5 MAD no círculo para a direita em piso duro e mole
- flexão distal MAD positiva – 2/5

Tratamento: administração de IRAP® na articulação interfalângica distal do MAD, seguida de 3 dias de fenilbutazona oral. O cavalo deverá andar a passo nos primeiros 3 dias e depois pode voltar ao trabalho normal. Reavaliar dentro de um mês.

Passado um mês, o proprietário sente o cavalo mais confortável, tem trotado e não acha que ele esteja a claudicar. **Ao exame claudicação:**

- sem dor à pinça de cascos
- sem claudicação do MAE
- sem efusão MAD
- claudicação 1/5 MAD no círculo para a direita em piso duro
- sem claudicação em piso mole no MAD

Tratamento: Administração de IRAP® na articulação interfalângica distal do MAD, seguida de 3 dias de fenilbutazona oral. Se cavalo voltar a claudicar ou proprietário sentir que ele está desconfortável deverá trazê-lo ao hospital para nova consulta.

Caso clínico 3

Equino de 13 anos, macho castrado, Warmblood e da disciplina de saltos de obstáculos. Apresentou-se à consulta para exame de claudicação. **Ao exame de claudicação:**

- sem dor, efusão, temperatura nos 4 membros
- pulso digital normal nos 4 membros
- claudicação 2/5 no MAE em círculo para a esquerda a trote em piso duro
- flexão do MAD sem alterações
- flexão MAE positiva – 2+/5
- bloqueio anestésico da articulação interfalângica distal esquerda – 90% melhoria.

Concluiu-se que o cavalo tinha uma inflamação na articulação interfalângica distal do MAE, com diferenças nos ângulos entre as articulações no MAE (visto ao raio-x).

Tratamento: incluiu ferração correctiva e administração de fenilbutazona PO (1g) 2 vezes por dia durante 5 dias e administração IA de ácido hialurónico e acetato de triamcinolona na articulação interfalângica distal do MAE. Andar a passo à mão durante uma semana e depois começar a trabalhar devagar.

Passado duas semanas apresentou-se no hospital, segundo o proprietário respondeu bem à administração IA na primeira semana, mas nos últimos dias tem começado a claudicar do MAE. **Ao exame claudicação:**

- sem claudicação a trote em linha em frente no piso duro no MAE
- claudicação 1/5 a trote em círculo para a direita e esquerda em piso duro do MAE

- claudicação 1+/5 na flexão do boleto do MAE

Apesar de apresentar melhorias após administração IA córticos, ainda não está completamente livre de claudicação. Para obter mais informação diagnóstica realizou-se uma **ressonância magnética** ao MAE. Obtiveram-se os seguintes resultados: ligeiro fluido e invaginações sinoviais alargadas no osso navicular; moderada artrose e sinovite na articulação interfalângica distal; depressão do osso subcondral na falange distal.

Com base nos resultados, e com a resposta não esperada com a administração IA de córticos, decidiu-se começar administrar IRAP® na mesma articulação. Realizou 3 tratamentos com 4ml de IRAP® na articulação interfalângica distal do MAE, com intervalos de 10 dias entre as administrações. Foi para um centro de reabilitação fazer hidroterapia enquanto decorreu o tratamento.

No final do tratamento apresentou-se à consulta, ao **exame de claudicação**:

- sem claudicação a trote em linha em frente no piso duro no MAE
- sem claudicação em círculo para ambas as direções em piso duro e mole no MAE
- flexão do boleto MAE negativa

Recomendou-se ao proprietário para voltar a repetir a administração de IRAP® daqui a um mês, e entretanto o cavalo pode começar a trotar durante 5 minutos por semana e ir aumentando progressivamente a cada semana.

IV – DISCUSSÃO DOS CASOS CLÍNICOS

No caso clínico 1, o equino apresentava um osteófito e moderada osteoartrite na articulação metacarpofalângica do MPE. Após remoção do osteófito optou-se por fazer tratamento com Adequan®, que não teve resultados satisfatórios. Deste modo, fizeram-se administrações de IRAP® que se repetiam a cada vez que havia sinais de desconforto e claudicação.

Após vários tratamentos, em que a claudicação persistia, voltou a fazer-se todos os exames de diagnóstico e concluiu-se que o equino apresentava severa sinovite e osteoartrite avançada, com adesões fibrosas na bolsa articular da articulação metacarpofalângica. Por estes motivos os tratamentos com IRAP® não estavam a ser eficazes, pois já existiam severas alterações na cartilagem articular. De salientar que o IRAP®, neste caso, não serviu para impedir a progressão da patologia articular.

No caso clínico 2, o equino apresentava ligeira artrose e sinovite na articulação interfalângica distal do MAD e moderada artrose na articulação interfalângica distal do MAE.

Foi tratado com Hyalovet® e Kenalog® em ambas as articulações, sem grandes efeitos satisfatórios, pelo que se optou por realizar IRAP®. Após os primeiros 3 tratamentos o equino deixou de claudicar do MAE, porém continuava a claudicar do MAD. O tratamento com IRAP® foi continuado apenas na articulação do MAD, e após 3 tratamentos o equino melhorou significativamente.

Neste caso o tratamento com IRAP® foi benéfico pois conseguiu-se controlar a progressão da patologia articular e resolver a sinovite, melhorando a dor (claudicação).

No caso clínico 3, o equino apresentava inflamação na articulação interfalângica distal do MAE com claudicação de grau 2. Como se tratava de um caso agudo decidiu-se fazer administrações IA com Kenalog® e Hyvisc®, tendo a claudicação melhorado (grau 1). Após as melhorias com este tratamento, a claudicação voltou e diagnosticou-se, através de ressonância magnética, artrose e sinovite articulares. Com base no diagnóstico, começou tratamento com IRAP® na articulação interfalângica distal, e ao fim de 3 tratamentos, não apresentava claudicação. Neste caso, o sucesso do tratamento, até então, também se deve ao facto de o equino ter feito hidroterapia durante toda a fase de tratamento, que promoveu e ajudou na rápida recuperação.

V – ANÁLISE ESTATÍSTICA BÁSICA DE 32 CASOS TRATADOS COM IRAP® NO PIONEER EQUINE HOSPITAL EM 2014

Os 32 casos correspondem ao total da amostra. Destes, 62,5% eram machos e 37,5% eram fêmeas, de diversas idades, raças e modalidades desportivas. As articulações tratadas foram:

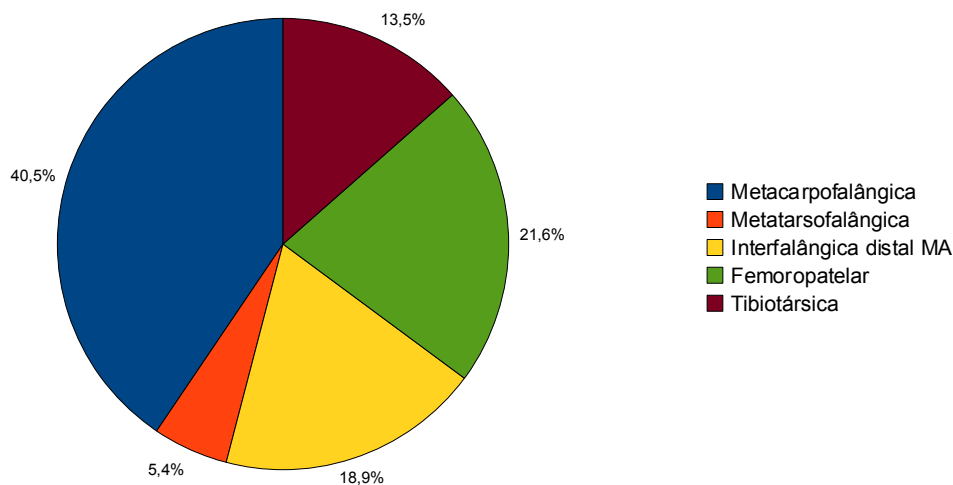


Gráfico 3 – Articulações tratadas com IRAP®.

Foram divididos os casos clínicos pelo tipo de osteoartrite apresentada (Tipo I, II e III):

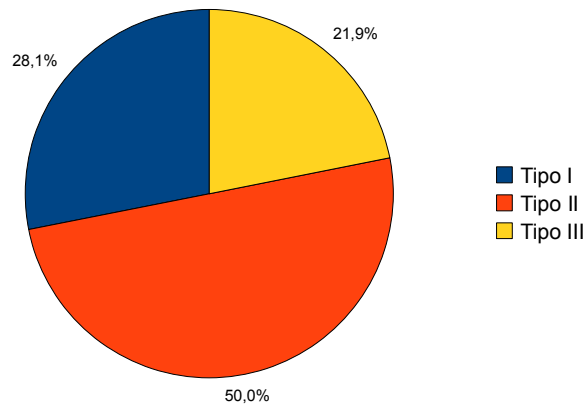


Gráfico 4 – Tipos de osteoartrite.

Destes equinos, 71,9% foram previamente tratados com corticoesteróides em combinação com ácido hialurónico, e 28,1% foram imediatamente tratados com IRAP®.

No primeiro exame de claudicação realizado aquando a consulta e no último exame após tratamento obtiveram-se os seguintes resultados (os graus de claudicação estão classificados seguindo a tabela da AAEP):

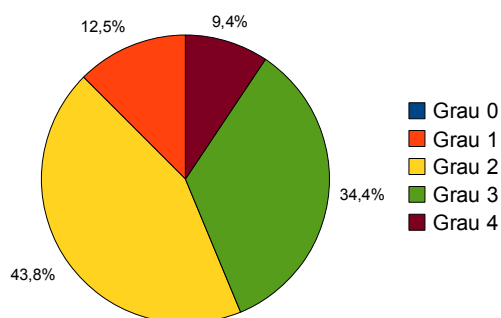


Gráfico 5 - Graus de claudicação na 1ª consulta.

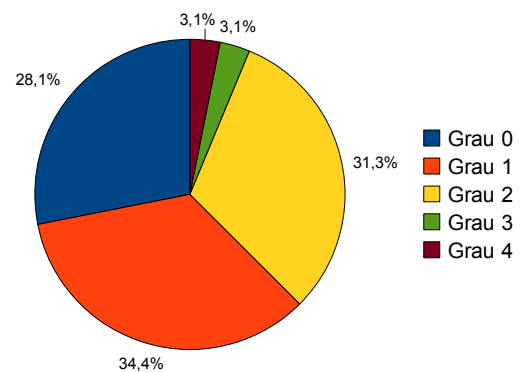


Gráfico 6 – graus de claudicação após tratamento

Vários tratamentos foram realizados com IRAP®, consistindo um só tratamento em: 3 administrações de IRAP® com 10 dias de intervalo entre eles e uma quarta administração um mês após a última. Mais que um tratamento foram realizados em vários equinos:

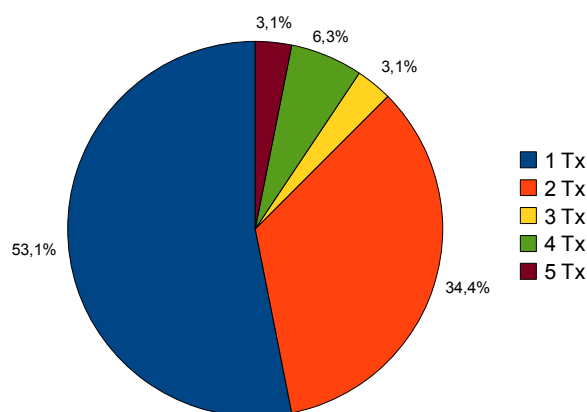


Gráfico 7 – Número de tratamentos realizados com IRAP.

VI – DISCUSSÃO DA ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística teve como objectivo comparar diferentes casos e recolher mais informação sobre o funcionamento e eficácia do IRAP®.

A articulação mais afetada foi a metacarpofalângica, o que está de acordo com a bibliografia até então conhecida. O tipo de osteoartrite mais comum foi o Tipo II – associada a lesão da cartilagem articular, osso subcondral e ligamentos.

Os graus de claudicação 2 e 3 foram os mais comuns, sendo explicados pelo tipo de osteoartrite mais frequente nesta análise.

Foi realizado mais frequentemente 1 tratamento, o que é bom sinal, pois indica que a sintomatologia clínica foi resolvida ao fim deste. Quando são realizados mais tratamentos, implica que a sintomatologia não teve as melhorias desejadas.

Os graus de claudicação após o último tratamento mostraram que houve melhorias significativas, apresentando 34,4% claudicação de grau 1 e 28,1% não apresentaram claudicação.

Este facto mostra que a maioria dos equinos apresentaram melhorias, o que comprova a eficácia do IRAP® no tratamento da osteoartrite.

VII – CONCLUSÃO

A osteoartrite é uma patologia de grande importância, pois acomete a maioria dos equinos, tendo elevado impacto na carreira desportiva. Faz parte de um grupo de alterações caracterizada por uma etapa final comum: a deterioração progressiva da cartilagem articular, acompanhada de mudanças no osso e tecidos moles articulares.

Clinicamente é caracterizada por claudicação, dor, rigidez articular, inchaço e inflamação articular. Casos iniciais podem ser identificados através do exame físico, anestesia das articulações afetadas, radiologia, ecografia, ressonância magnética e artroscopia.

O precoce diagnóstico da OA é importante para poder ser realizado o tratamento atempadamente e assim evitar a progressão da degeneração da CA. Os tratamentos mais comuns na fase inicial da OA são os corticoesteróides em combinação com o ácido hialurónico.

Recentemente tem-se vindo a utilizar novas terapêuticas, principalmente nos casos que não tem uma resposta satisfatória à administração de corticoesteróides.

O IRAP® faz parte das novas terapias biológicas no tratamento da OA. Tem sido cada vez mais utilizado e com resultados satisfatórios.

Consiste na recolha de sangue do equino, que é posteriormente processado e administrado nas articulações afetadas. Bloqueia a interleucina-1 que é um importante mediador inflamatório, e impede a progressão da deterioração articular.

O tratamento da osteoartrite representa um desafio para o clínico, havendo várias opções terapêuticas no mercado. A escolha deve ter em consideração o diagnóstico preciso, o estadio da patologia, a severidade e a preferência do clínico e sua experiência.

VIII – BIBLIOGRAFIA

- Adams, Stashak's (2011) "Joint Injuries and Disease and Osteoarthritis" **Lameness in Horses**, 6ª Ed, Wiley- Blackwell, 671-721
- Auer JA, Stick JA (2012) "Osteochondrosis" **Equine Surgery**, 4ªEd, Saunders Company, 1239-1251
- Bathe AP (2013) "Diagnostic and surgical arthroscopy of the femorotibial joints" in **Congress BEVA Birmingham**, 2011
- Bertone AL (2004) "Joint physiology: responses to exercise and training" **Equine Sports Medicine and Surgery** 2ªEd, 152-160
- Bladon B (2013) "Managing subchondral bone pain in Thoroughbreds" in **Congress BEVA Birmingham**, 2011
- Caron JP, Ross MW, Dyson SJ (2003) "Osteoarthritis" **Diagnosis and management of lameness in the horse**, 2ªEd, 572-594
- Caron JP, Genovese RL (2003) "Principles and Practices of Joint Disease Treatment" **Diagnosis and management of lameness in the horse**, 2ªEd, 746-764
- Clegg P (2012) "How to use Intra-articular corticosteroids appropriately" in **Annual Convention AAEP**, California, 2012
- Denoix JM (1996) "Ultrasonographic anatomy of the dorsal and abaxial aspects of the equine fetlock, **Equine Veterinary Journal**, 28, 54-62
- Fortier LA (2011) "Practical autologous product use – IRAP/PRP/Stem cells" in **Congress BEVA Liverpool**, 2011
- Fortier LA (2014) "Update on regenerative therapies for tendon and ligament disease" in **Meeting ECVS Barcelona**, 2014
- Fortier LA, Sundman E.A., Schanabel L.V., Cole B.J., Boswell S., Karas V. (2012) "Biologic Therapy for joint disease; Platelet-Rich Plasma, Interleukin-1 Receptor Antagonist Protein/ Autologous Condition Serum and Bone Marrow Aspirate" in **Annual Convention of AAEP Texas**, 2012
- Frisbie DD (2006) "Principles of treatment in joint disease" **Equine Surgery**, 4ªEd, Saunders Company, 1055-1086
- Frisbie DD (2007) "Novel therapy of acute joint injuries" in **Congress AAEP Colorado**, 2007
- Frisbie DD, McIlwraith CW (2001) "Gene Therapy: future therapies in Osteoarthritis" in **Annual Convention AAEP**

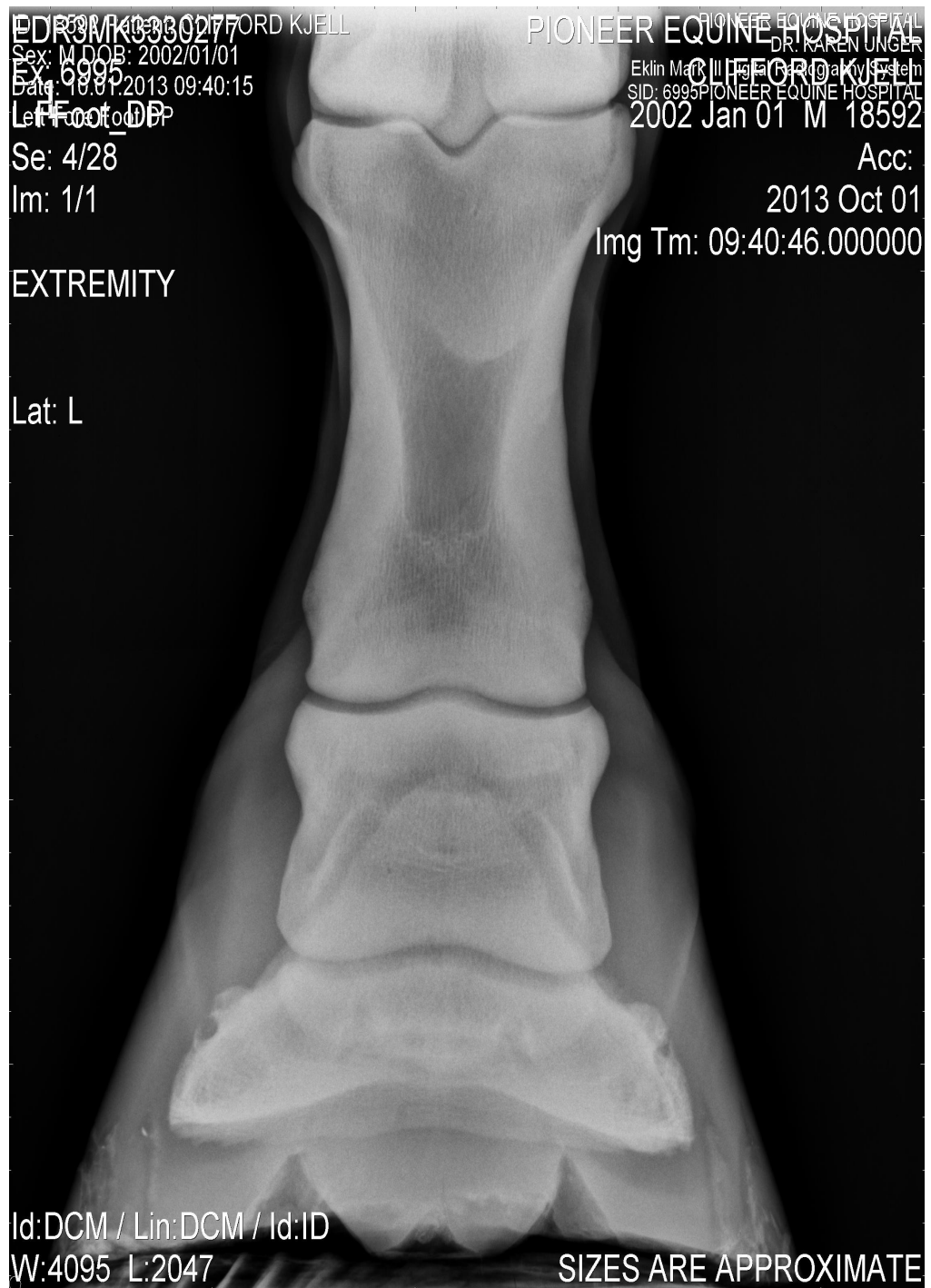
- Goodrich LR, Nixon AJ (2006) "Medical treatment of osteoarthritis in the horse" **Veterinary Journal**, 171, 51-69
- Hill JR (2002) "Histology of joints" **The Veterinary Clinics of North America - Joint Disease**, 2^aEd, 10-25
- Kawcak CE (2013) "Intra-articular medication update" in **Meeting AAEP Oklahoma**, 2013
- Kenneth WH, Andris JK, Raymond JG (2004) "Joint physiology: responses to exercise and training" **Equine Sports Medicine and Surgery** 1^aEd, 152-158
- Lavery S (2008) "Update on medical treatment of joint disease" in **Congress BEVA Liverpool**, 2011
- McIlwraith CW (2010) "Critical review of the clinical use of autologous conditioned serum (ACS) also known as IRAP®" in **Congress ESVOT Bologna**, 2010
- McIlwraith CW, Frisbie DD, Kawcak CE (2012) "The horse as a model of naturally occurring osteoarthritis" in **British Editorial Society of Bone and Joint Disease**
- Reinecke JA, Evans CH (2008) "Tendon healing by autologous conditioned serum (irap)" **ESVOT Congress**, Munich, 2008

IX - ANEXOS

ANEXO 1 - Radiografias



Radiografia 1 – Radiografia referente ao caso clínico 1.



Radiografia 2 – Radiografia referente ao caso clínico 2.



Radiografia 3 – Radiografia referente ao caso clínico 3.

ANEXO 2 - Fotos



Foto 1 – Kit de IRAP® (seringa, e cateter).



Foto 2 – Colheita de sangue.



Foto 3 - Centrifugação do sangue colhido.



Foto 4 – Recolha do soro, após separação dos componentes por centrifugação.



Foto 5 – Filtração final do soro para as seringas, onde é colocada a dose pretendida e que será posteriormente administrada.



Foto 6 – Administração de IRAP® na articulação metacarpofalângica.

